



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS CATASTRÓFICA | UMA REVISÃO

Ana Rita Piteira

MAIO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS CATASTRÓFICA | UMA REVISÃO

Ana Rita Piteira

Orientado por:

Dr^a. Susana Marques

MAIO'2017

Resumo

A Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos Catastrófica é a variante acelerada da Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF). Trata-se de uma patologia na qual ocorre trombose intravascular disseminada, resultando em isquemia e falência multiorgânica. Apesar de afectar apenas 1% dos doentes com SAAF, esta forma da doença é frequentemente fatal, se não for diagnosticada e tratada precocemente.

É, portanto, de fulcral importância conhecer a apresentação clínica e os critérios de classificação e diagnóstico da doença, de forma a manter um elevado grau de suspeição e a iniciar terapêutica agressiva eficaz.

Não existem muitos estudos para determinar o mecanismo fisiopatológico da SAAF Catastrófica, no entanto, a proximidade desta patologia com SAAF clássica sugere a presença de mecanismos que se sobrepõem. Ainda assim, continua sem se perceber a razão pela qual alguns doentes desenvolvem trombose recorrente, essencialmente em vasos de grande calibre (SAAF simples ou clássica) e outros apresentam um desenvolvimento rápido de oclusões vasculares recorrentes, com afecção predominante dos pequenos vasos (SAAF Catastrófica).

A maioria dos casos (53%) de SAAF Catastrófica é desencadeada por factores precipitantes. Esta síndrome tem, habitualmente, um início rápido de eventos trombóticos múltiplos que culminam em falência multi-orgânica e associa-se, frequentemente, a outras microangiopatias trombóticas, das quais é necessário fazer um cauteloso diagnóstico diferencial. No decorrer de um episódio de SAAF Catastrófica há evidência da presença de síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS).

O diagnóstico desta patologia faz-se também pela presença de anticorpos antifosfolipídicos positivos, geralmente com títulos elevados. O anticoagulante lúpico, o anticorpo anticardiolipina, o anticorpo anti-B2-glicoproteína I e a protrombina são anticorpos antifosfolipídicos marcadores serológicos da SAAF Catastrófica.

Todos os doentes devem ser tratados com anticoagulantes, corticosteróides, plasmaferese e/ou imunoglobulinas endovenosas, uma abordagem com resultados comprovadamente positivos. Em casos refractários ao tratamento ou recidivantes, novas terapias, com rituximab ou ecalizumab, podem revelar-se alternativas adequadas.

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract

Catastrophic antiphospholipid syndrome is the accelerated form of the antiphospholipid syndrome (APS). It's a disease characterized by the occurrence of microvascular thrombosis, leading to ischemia and multiorgan failure. Although affecting only 1% of patients with APS, the condition is frequently fatal if not recognized and treated early.

As can be seen, it is of major importance to recognize its clinical presentation, as well as the classification and diagnosis criteria, therefore can be raised a high level of suspicion and start an effective aggressive therapy.

Unfortunately, there are not many studies on the pathophysiological mechanisms of catastrophic APS, nonetheless, the close association between CAPS and classic antiphospholipid syndrome (APS) suggests the presence of possible overlapping mechanisms. However, it is still unclear why some patients will develop recurrent thrombosis mainly affecting large vessels (classic APS), while others develop rapidly recurrent vascular occlusions, predominantly affecting small vessels (CAPS).

The majority of CAPS cases (53%) are triggered by precipitating factors. CAPS is usually characterized by a rapid onset thromboses resulting in multiple organ dysfunction syndrome and a common association with other thrombotic microangiopathies (TMAs), from which it is necessary to perform a careful differential diagnosis. In the course of the acute episode of CAPS there's evidence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

The presence of positive antiphospholipid antibody contributes to diagnose this pathology, generally with high titers. Lupus anticoagulant, anticardiolipin and anti-B2-glycoprotein I antibodies and prothrombin are serologic indicators of CAPS.

All patients should be treated with anticoagulants, corticosteroids, and possibly plasma exchange and/or IV immunoglobulins, an approach with proven positive results. In refractory or relapsing cases, new therapies, such as rituximab and possibly eculizumab, may be accurate options.

Palavras-chave

Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos Catastrófica; Trombose; Anticoagulante lúpico; Anticorpo anticardiolipina; Anticorpo anti-B2-glicoproteína I

Keywords

Catastrophic antiphospholipid syndrome; Thrombosis; Lupus anticoagulant; Anticardiolipin antibodies; Anti-B2-glicoprotein I antibodies

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Palavras-chave	6
Índice.....	7
Introdução e Epidemiologia.....	8
Patogénese	9
Apresentação Clínica.....	12
Diagnóstico	17
Tratamento.....	25
Terapêutica profiláctica.....	26
Terapêutica específica.....	26
Terapêutica não específica	31
Prognóstico	32
Conclusão	33
Agradecimentos	34
Bibliografia.....	34

Introdução e Epidemiologia

A Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF) é uma doença auto-imune, caracterizada por trombose venosa e arterial, causada pela existência de anticorpos antifosfolipídicos. Pode manifestar-se também pela ocorrência de abortos de repetição e trombocitopenia, na clínica laboratorial. Trata-se de uma doença primária quando ocorre isoladamente e secundária quando ocorre em contexto de outra doença auto-imune, como por exemplo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

O adjetivo “catastrófico” foi adicionado por Asherson^[1] para identificar a variante acelerada da Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos, que se caracteriza, habitualmente, por falência multiorgânica. Os doentes com SAAF Catastrófica ou Síndrome de Asherson têm: 1) evidência clínica de envolvimento de múltiplos órgãos num curto período de tempo; 2) evidência histopatológica de múltiplas oclusões em pequenos vasos sanguíneos; 3) confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolipídicos, habitualmente em títulos elevados.^[2]

A SAAF Catastrófica é uma patologia, potencialmente fatal, na qual ocorre trombose intravascular disseminada, resultando em isquemia e falência multiorgânica. Ocorre em menos de 1% dos doentes com SAAF^[3], no entanto surge como primeira manifestação em cerca de 50% dos casos.^{[4][5]} É, portanto, de fulcral importância conhecer a apresentação clínica e os critérios de classificação e diagnóstico da doença, de forma a manter um elevado grau de suspeição e a iniciar, se confirmada a sua presença, terapêutica agressiva eficaz.

Esta patologia parece ser uma situação primariamente auto-imune, associada a níveis elevados de anticorpos antifosfolipídicos que, na maioria dos casos, é acompanhada por outras perturbações auto-ímunes graves, nomeadamente trombocitopenia grave ou anemia hemolítica microangiopática. Estas manifestações podem complicar o quadro clínico, o seu diagnóstico e o tratamento.^[6]

Anticorpos antifosfolipídicos (AAF) são anticorpos patogénicos dirigidos contra um grupo heterogéneo de proteínas ligadas a fosfolípidos (nomeadamente B2-glicoproteína, mas também a cardiolipina e a protrombina). Os anticorpos utilizados para a confirmação diagnóstica de SAAF Catastrófica são o anticorpo anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I, detectados através da técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), assim como o anticoagulante lúpico.

A principal diferença entre SAAF clássica e a variante catastrófica parece ser a afecção predominante de grandes vasos venosos e arteriais periféricos na primeira, enquanto a segunda demonstra maioritariamente envolvimento dos pequenos vasos, com trombose microvascular, afectando múltiplos órgãos, nomeadamente os pulmões, o coração, o cérebro, os rins, o fígado, as glândulas supra-renais ou o tracto gastrointestinal, em variadas combinações.

Patogénese

O mecanismo fisiopatológico de SAAF Catastrófica está pouco estudado, no entanto, a proximidade desta patologia com SAAF clássica sugere a presença de mecanismos que se sobrepõem. Ainda assim, continua sem se perceber a razão pela qual alguns doentes desenvolvem trombose recorrente, essencialmente em vasos de grande calibre (SAAF simples ou clássica) e outros apresentam um desenvolvimento rápido de oclusões vasculares recorrentes, com afecção predominante dos pequenos vasos (SAAF Catastrófica).^[7]

Aparentemente, os factores que habitualmente são promotores de eventos trombóticos, por exemplo decúbito prolongado, efeito *jet lag* (sentado no avião por longos períodos), dislipidémia, Diabetes Mellitus, Síndrome Nefrótica e obesidade, não são relevantes na patogénese do SAAF Catastrófico. Para além disso, os doentes com coagulopatias hereditárias (por exemplo Deficiência de proteína C, S ou antitrombina III, Factor V de Leiden ou mutação no gene da protrombina) também não são propensos a esta complicação.^[6]

A SAAF Catastrófica é causada por anticorpos antifosfolípidos dirigidos contra grupos heterogéneos de proteínas associadas a fosfolípidos. Uma hipótese que tem ganho cada vez mais peso sugere que factores precipitantes, como infecção, cirurgia, trauma ou neoplasia maligna, podem motivar alterações estruturais no complexo de anticorpo anti- β 2-glicoproteína I, que interage com receptores na superfície endotelial, e induzem fenómenos pró-inflamatórios e micro-trombóticos. Considera-se, portanto, que a lesão endotelial é o pilar central da patogénese desta síndrome.^{[8][9]}

O mecanismo fisiopatológico que se associa à SAAF Catastrófica assenta sobretudo na activação celular do endotélio, de plaquetas e de células imunes, na

inibição da anticoagulação, na inactivação da fibrinólise e na activação do complemento.^[4]

A activação celular, especificamente de células endoteliais, imunitárias e de plaquetas, é estimulada pelos anticorpos antifosfolipídicos. Estes formam complexos com a β_2 -glicoproteína I que ao interagirem com os receptores na superfície das células endoteliais, promovem a activação destas células e, consequentemente, o estabelecimento de um fenótipo pró-inflamatório e pró-trombótico. Este fenótipo é criado, por um lado, pela capacidade de os AAF diminuírem a síntese de óxido nítrico, debilitando a vasodilatação e promovendo a adesão das plaquetas ao endotélio, e, por outro, por causarem stress oxidativo e estimularem a expressão de factor tecidual na superfície de células endoteliais e nos monócitos. O stress oxidativo parece estar envolvido na produção de AAF e verificou-se um aumento deste em doentes portadores de SAAF clássica.^[7]

A inibição da coagulação, não só pela inibição da via da proteína C, como pela inactivação da anexina V (potente anticoagulante com afinidade para fosfolípidos pró-trombóticos com carga negativa), é também um conhecido mecanismo de acção na SAAF Catastrófica. A proteína C é um regulador da actividade da cascata de coagulação, inactivando os factores de coagulação Va e VIIIa. Os anticorpos antifosfolipídicos impedem esta regulação ao inibirem a formação de complexos de proteína C, ao aumentarem a sua excreção e também por se ligarem e protegerem os factores de coagulação da proteólise mediada pela proteína C.

A acção coordenada dos activadores, inibidores, co-factores e receptores do sistema fibrinolítico providencia uma protecção contra a excessiva actividade da cascata de coagulação. O activador tecidual do plasminogénio (tPA) e a uroquinase activadora do plasminogénio (uPA) convertem o plasminogénio em plasmina, que deteriora a fibrina nos seus produtos de degradação solúveis. A β_2 -glicoproteína I funciona como um co-factor do tPA.

A acção dos AAF na inibição da fibrinólise ocorre pela inactivação do inibidor do activador do plasminogénio 1, pelo bloqueio da β_2 -glicoproteína I e pela inibição da anexina A₂, que é um receptor da superfície celular para o activador tecidual de plasminogénio e para o plasminogénio, com função de facilitar a sua proteólise e a formação de plasmina.

A activação do complemento é promovida pela activação das células endoteliais, das células imunitárias e das plaquetas, e contribui para a inibição da fibrinólise. A

activação do complemento resulta da clivagem de C3 em C3a e C3b, pelas C3 convertases. A C3a liga-se ao seu receptor na superfície das plaquetas, activando-as e promovendo a sua adesão e agregação. A C3b participa na formação de C5 convertases, que clivam C5 em C5a e C5b. A C5a estimula a expressão de factor tecidual nos monócitos, neutrófilos e células endoteliais e de inibidor-1 do activador do plasminogénio nos mastócitos e basófilos. C5b, por outro lado, participa na formação do complexo de ataque às membranas (CAM) na superfície das plaquetas e células endoteliais, promovendo a formação de fosfolípidos pró-trombóticos com carga negativa. O CAM, por sua vez, estimula a libertação de grânulos e micropartículas das plaquetas, que contêm factor tecidual.

Com a ocorrência da trombose microvascular verifica-se frequentemente a libertação excessiva de citocinas, fenómeno denominado “tempestade de citocinas”, responsável pelo desenvolvimento da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS). As citocinas são pequenas proteínas extra-celulares sinalizadoras, que regulam a resposta imune celular. Estas moléculas incluem interleucinas, interferões, factores estimuladores hematopoiéticos e factores de necrose tumoral.^[7]

A SAAF Catastrófica é também caracterizada por níveis mais elevados da concentração de ferritina (cerca de 71% dos doentes analisados tem hiperferritinémia), quando comparados com os doentes que têm SAAF simples.^[10] Coloca-se a hipótese de este estado não ser apenas um efeito secundário ao processo inflamatório, mas também contribuir para a formação da “tempestade de citocinas”, produção de AAF e trombocitopénia, que culminam na disfunção multi-orgânica.^[11] A SAAF Catastrófica foi inclusivamente inserida num grupo de síndromes caracterizado pela presença de um marcador comum: hiperferritinémia grave. Este grupo, denominado Síndrome Hiperferritinémico, inclui quatro condições com elevada morbi-mortalidade, nomeadamente, doença de Still com início em idade adulta, síndrome da activação dos macrófagos, SAAF Catastrófica e sépsis grave.^{[7][10][12][13]}

Os órgãos mais comumente afectados por esta patologia são os rins, os pulmões, o sistema nervoso central, o coração, a pele, o fígado e o tracto gastrointestinal.

Indubitavelmente, será necessário realizar mais investigações para clarificar os mecanismos patogénicos e a inter-relação entre a “tempestade de citocinas”, a lesão endotelial, e a activação de macrófagos, com elevação acentuada da concentração de ferritina plasmática, e o seu papel exacto no processo inflamatório que ocorre na SAAF Catastrófica.^[12]

Apresentação Clínica

Vários estudos retrospectivos avaliaram numerosos casos de SAAF Catastrófica, na tentativa de estabelecer uma apresentação /quadro clínico típico, que permitisse identificar de forma mais rápida a presença da doença e o desenrolar do processo de confirmação de diagnóstico e início do tratamento.

Os casos analisados foram maioritariamente retirados do registo internacional da SAAF Catastrófica, que foi criado pelo Fórum Europeu sobre Anticorpos Antifosfolipídicos. Este registo on-line contém informação clínica, laboratorial e sobre as terapêuticas aplicadas em todos os casos descritos de SAAF Catastrófica e pode ser consultado em <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>.

Da análise deste registo conclui-se que 72% dos doentes que desenvolvem SAAF Catastrófica são mulheres com uma média de idade de 37 anos (que varia entre os 11 e os 60 anos). 45% destes doentes tinham diagnóstico de SAAF clássica primária, 40% tinham diagnóstico prévio de LES, 5% de síndromes lúpus-like e 9% de outras doenças auto-imunes. Verificou-se ainda que 46% dos doentes tinham desenvolvido SAAF Catastrófica de novo, sem nenhum antecedente de evento trombótico.^[2]

Verificou-se nesta análise que a maioria dos casos (53%) de SAAF Catastrófica é desencadeada por factores precipitantes, nomeadamente infecções (22%), cirurgias (10%), suspensão de terapêutica anticoagulante oral ou descida do INR (8%), iatrogenia (7%), complicações obstétricas (7%), neoplasias (5%) e ocorrência de agudização de LES (5%).^[2]

O principal factor precipitante são as infecções virais e bacterianas. A SAAF, sendo uma doença auto-imune clássica, parece ter uma relação próxima com os processos infecciosos que ocorrem também noutras doenças auto-imunes. Originalmente, os anticorpos antifosfolipídicos eram detectados em situações infecciosas específicas, como a sífilis (por exemplo, falsos positivos nos testes serológicos para sífilis). Desde então, tem sido relatada positividade dos anticorpos antifosfolipídicos numa grande variedade de infecções desde o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e citomegalovírus (CMV) até infecções bacterianas e parasitárias (por exemplo, malária, leishmânia e tripanossomíase). Os organismos que têm sido mais comumente associados a SAAF Catastrófica são a *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, e o *Streptococcus*.^{[7][14]}

É então suportada a hipótese de que os anticorpos antifosfolipídicos patológicos têm origem em processos infecciosos, tendo já sido demonstrada a produção destes anticorpos induzida pela imunização com β 2-glicoproteína I exógena ou péptidos sintéticos que representam o local de ligação da β 2-glicoproteína I.^{[15][16]} Estas investigações são compatíveis com os elevados níveis de AAF induzidos por CMV e VIH. Os níveis elevados de anti- β 2-glicoproteína I que se seguem a estas infecções, podem conduzir aos estados de hipercoagulabilidade que se verificam, também, em doentes com SAAF Catastrófica. Como tal, parece recomendável a aplicação de antibioterapia mais agressiva em doentes com SAAF, assim como a vacinação preventiva.^[17]

É importante ainda acrescentar que apesar do papel desencadeador das infecções, elas são também responsáveis pela mortalidade em 14,1% dos casos de SAAF Catastrófica, nomeadamente por sépsis bacteriana, candidíase, abscesso cerebral e pneumonia associada a *pneumocystis*.^[14]

O segundo factor precipitante mais prevalente é o trauma, nomeadamente procedimentos cirúrgicos invasivos. O stress tem um reconhecido papel na indução de exacerbações de doenças auto-imunes.^[2] Outra explicação para que procedimentos invasivos sejam um factor precipitante de SAAF Catastrófica pode dever-se à exposição subsequente de factor tecidual e outros componentes secretados, que promovem o estado pró-trombótico. A produção aumentada de factor tecidual é também um factor comum na associação de SAAF Catastrófica com vários tumores.^[17]

A suspensão de varfarina (por exemplo, antes de procedimentos cirúrgicos major, ou pequenos procedimentos, como biópsias, ou por complicações hemorrágicas atribuíveis à anticoagulação terapêutica) pode ser seguida, num prazo de 7 dias, por trombose recorrente, e pode até desencadear casos de SAAF Catastrófica. Uma descida do INR pode também predispor para o desenrolar destes eventos.^[17]

Nos poucos casos em que a SAAF é secundária a LES, a precipitação da forma catastrófica pode ser devida a uma agudização dessa patologia.

Em qualquer doente com SAAF primária, deve ser sempre excluída a possibilidade de existir uma neoplasia maligna indolente. As neoplasias malignas podem manifestar-se primariamente como SAAF Catastrófica, e as principais associadas a esta síndrome afectam o sistema hematológico (26%), os pulmões (17%) e o cólon (9%).^[14]

Em doentes que desenvolvem SAAF Catastrófica podem ocorrer simultaneamente múltiplos factores precipitantes, denominando-se “double or triple hit”. Nos casos em que não se identifica um factor precipitante, coloca-se a hipótese da etiologia ser devida a uma infecção subclínica ou a factores desencadeantes que ainda não foram caracterizados. Apesar de tudo, em muitos doentes com SAAF Catastrófica os factores precipitantes permanecem desconhecidos.

As manifestações clínicas da SAAF Catastrófica são variadas e dependem dos órgãos que são afectados pelos eventos trombóticos e pela extensão da trombose, assim como das manifestações da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS) que acompanha a doença.^[18] A SIRS está presumivelmente relacionada com a excessiva libertação de citocinas pelos tecidos afectados e/ou necróticos^[6], e pode desenvolver-se pelo contexto de sépsis ou por causas não infecciosas, como a lesão orgânica mediada pelo sistema imunitário. A Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS), a encefalopatia e a disfunção miocárdica são as manifestações clínicas que têm sido descritas em associação com o desenvolvimento de SIRS.^[18]

Considerando os casos analisados do registo internacional da SAAF Catastrófica, foi descrito um perfil clínico que contempla as manifestações mais frequentemente apresentadas pelos doentes.

A sintomatologia abdominal esteve presente na vasta maioria dos doentes, sendo a dor abdominal o sintoma primário mais comum, que pode ter sido causado por complicações trombóticas intra-abdominais, que afectem a vasculatura renal, das glândulas supra-renais, intestinal, mesentérica ou pancreática.^[6] Outros doentes apresentaram-se com perturbações do trânsito intestinal, *ileus* e peritonite.^[2]

Pelo menos 71% dos doentes manifestaram envolvimento renal, tornando o rim o órgão mais afectado na SAAF Catastrófica. Esta afecção culminou frequentemente em falência renal e em evidência laboratorial de lesão glomerular (proteinúria, hematúria). A biópsia renal revelou, na grande maioria dos casos, microangiopatia significativa, que é típica desta patologia. A presença de nefrite do complexo imune foi um achado raro e alguns doentes apresentavam também lesões isquémicas renais (enfartes renais).^[2]

O segundo órgão mais afectado foi o pulmão (64%), sendo o sintoma mais frequente dispneia acompanhada por tosse não produtiva. O quadro clínico de ARDS foi predominante nestes doentes, quadro este que praticamente não é descrito na SAAF clássica. A ARDS é uma forma de edema pulmonar, não cardiogénico, que resulta de lesões ao nível dos alvéolos. Relativamente a esta síndrome, verificou-se que a

mortalidade não pode ser reduzida por aumentar o aporte de oxigénio ou por administrar glucocorticóides, surfactante, prostaciclina ou óxido nítrico.^[17] Achados imagiológicos como embolismo pulmonar, hemorragia intra-alveolar, infiltrados pulmonares ou edema também foram encontrados nos doentes com SAAF Catastrófica. O diagnóstico diferencial destes quadros engloba hemorragia alveolar difusa, trombose microvascular e infecção.^[19]

Ao contrário do que ocorre nos doentes com SAAF clássico, na SAAF Catastrófica o sistema nervoso central é afectado com menos frequência que o sistema renal ou pulmonar (62% dos doentes têm envolvimento do sistema nervoso). Porém, eventos vasculares oclusivos major estão presentes apenas numa minoria dos doentes. A grande maioria sofre microenfartes múltiplos, indicativos de microangiopatia de pequenos vasos. Os sintomas que predominam no quadro clínico são confusão, desorientação, labilidade emocional, alterações comportamentais e cefaleias. No entanto, é preciso não esquecer que muitos destes doentes sofrem também de falência renal e hipertensão arterial que podem ser a causa inerente a esses sintomas. Outras características da afecção nervosa são o estupor, que ocorre com frequência nos eventos pré-terminais, as convulsões, pouco frequentes, mas evidentes em alguns doentes, coreia, necrose pituitária e atrofia cerebral generalizada, estas últimas detectadas na TC CE.^[2]

Verificou-se envolvimento cardíaco em 51% dos doentes, frequentemente com valvulopatia (mitral e aórtica) e enfarte agudo do miocárdio em 25% dos casos. Evidência clínica de insuficiência cardíaca esquerda ou direita é comum nestes doentes.^[19] A pele foi também um órgão muito afectado (50%) com ocorrência de *livedo reticularis*, púrpura e necrose.^[6]

Dos doentes estudados, 33% apresentaram envolvimento hepático e 25% apresentavam envolvimento gastrointestinal, frequentemente, com oclusões vasculares que resultaram em necrose do intestino. Verificou-se também trombose dos vasos esplénicos e envolvimento pancreático, com elevação das enzimas pancreáticas ou mesmo ocorrência de pancreatites.^[2]

Comparado com a SAAF clássica, a frequência com que ocorre envolvimento da supra-renal na SAAF Catastrófica é extraordinariamente alta e de longe mais frequente que o envolvimento dos troncos venosos renais. A disfunção adrenérgica que ocorre nesta síndrome pode ser silenciosa, sendo parte da síndrome de falência multiorgânica que se verifica na SAAF Catastrófica, ou pode ser aguda, manifestando-se com dor

abdominal o que faz diagnóstico diferencial com afecção gastrointestinal. Como tal, é necessária a realização urgente de testes de avaliação da função adrenérgica e a rápida administração de esteróides parentéricos. Esta diminuição da função das supra-renais ocorre como resultado de oclusões venosas, frequentemente bilaterais, que causam edema da glândula em si e, posteriormente, redução do suprimento arterial, resultando em enfarte hemorrágico das supra-renais.^[17]

Em doentes com SAAF Catastrófica pode também ocorrer necrose da medula óssea, um achado raro na SAAF clássica que é relativamente frequente nesta variação mais agressiva da síndrome, por um mecanismo que ainda é desconhecido.^[17]

Evidência hematológica ou serológica de Coagulação Intravascular Disseminada (CID) foi documentada em alguns doentes com SAAF Catastrófica, inclusivamente 15% dos doentes demonstraram características associadas a CID.^[2]

O principal achado na autópsia destes doentes foi a microtrombose, uma das características que diferencia a variante catastrófica da SAAF clássica, e que esteve presente em 84,5% dos doentes.^[18]

Os achados laboratoriais característicos da SAAF Catastrófica são discriminados na **tabela 1**. O anticorpo anticardiolipina e o anticoagulante lúpico são detectados na maioria dos doentes. A informação relativa ao anticorpo anti-B2-glicoproteína I é escassa, no entanto determinou-se que a IgM anti-B2-glicoproteína I está presente em 3,2% dos doentes e a IgG em 11,1%.^[7] Os anticorpos antinucleares estão presentes em cerca de dois terços dos casos de SAAF Catastrófica, mas apenas em 45% dos casos de SAAF clássica. Aproximadamente metade dos doentes tem trombocitopenia, no entanto, a trombocitopenia grave é um achado raro. É de referir, também, que apesar da ocorrência de trombose intravascular disseminada, apenas um terço dos doentes manifesta anemia hemolítica microangiopática. Para além disso, o esfregaço de sangue periférico revela apenas uma pequena quantidade de esquizócitos, somente numa faixa estrita de doentes com SAAF Catastrófica (16%).^[2] Não existe uma explicação disponível para a reduzida quantidade de esquizócitos encontrada, todavia, pensa-se que o rápido início da patologia e a oclusão microvascular completa evitam a circulação de sangue em vasos trombosados e estreitos, prevenindo a fragmentação dos eritrócitos.^{[4][20]}

Tabela 1. Achados laboratoriais em doentes com SAAF Catastrófica.^[2]

Anticardiolipina IgG	83%
Anticoagulante Lúpico	82%
Anticorpos Antinucleares	66%
Trombocitopénia	46%
Anticardiolipina IgM	38%
Anemia Hemolítica	35%
Esquizócitos no esfregaço de sangue periférico	16%
Coagulação Intravascular Disseminada	15%

Na avaliação analítica da SAAF Catastrófica, são ainda identificadas alterações na concentração das proteínas de fase aguda.^[20] As proteínas positivas de fase aguda são aquelas cuja concentração no plasma aumenta pelo menos 25% durante um processo inflamatório, sendo que as proteínas negativas de fase aguda sofrem uma diminuição da concentração plasmática numa gama equivalente de valores.^[21] Em doentes com SAAF Catastrófica é possível identificar uma elevação da proteína C-reativa, da ferritina, do fibrinogénio e da haptoglobina (proteínas positivas de fase aguda) e uma diminuição da albumina e da transferrina (proteínas negativas de fase aguda).^{[4][21][22]}

Diagnóstico

A maioria dos doentes com SAAF Catastrófico apresenta-se nas unidades de cuidados intensivos (UCIs) com falência multiorgânica e, a não ser que os médicos o considerem no diagnóstico diferencial, pode passar completamente despercebido, resultando num péssimo prognóstico para os doentes.^[6] Um elevado nível de suspeição, um diagnóstico precoce e tratamento agressivo são fulcrais para a sobrevivência dos doentes com SAAF Catastrófica.

Algumas características típicas de SAAF Catastrófica são: a) um início rápido de eventos trombóticos múltiplos que culminam numa síndrome de falência multi-orgânica; b) associação com outras microangiopatias trombóticas; c) evidência da presença de síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS); d) elevado risco de envolvimento de órgãos menos frequentemente afectados por eventos trombóticos (por exemplo, trombose da medula óssea ou de órgãos do sistema reprodutor); e) taxa de

mortalidade relativamente elevada, apesar de administração da terapêutica adequada e f) anticorpos antifosfolipídicos positivos, habitualmente com títulos elevados. [23][24]

O anticoagulante lúpico, o anticorpo anticardiolipina, o anticorpo anti-B2-glicoproteína I e a protrombina são anticorpos antifosfolipídicos marcadores serológicos da SAAF Catastrófica. O anticoagulante lúpico é medido por um teste laboratorial, ao passo que o anticorpo anticardiolipina e o anticorpo anti-β2- glicoproteína I são medidos por técnicas de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). É de realçar, no entanto, que metade dos doentes que desenvolvem SAAF Catastrófica não tem história de positividade prévia dos anticorpos antifosfolipídicos.^[24] Existe ainda um grupo de doentes que apresenta tripla positividade para os anticorpos antifosfolipídicos (isto é, têm testes positivos para anticorpos anticardiolipina, anti-B2-glicoproteína I e anticoagulante lúpico), e que estão em maior risco de desenvolver eventos trombóticos, quando comparados com outros doentes com SAAF clássica.^[14]

Na **tabela 2**, apresentam-se os critérios de classificação da SAAF Catastrófica, estabelecidos em 2003 e actualizados em 2010. Estes critérios revelaram-se da maior importância, dado que permitem que doentes com um diagnóstico duvidoso ou com uma variante menos agressiva da doença (SAAF Catastrófica provável) sejam classificados separadamente e de forma distinta daqueles que têm um diagnóstico claro, que engloba todos os critérios (SAAF Catastrófica definitiva).

Tabela 2. Critérios preliminares para a classificação de SAAF Catastrófico^[5]

1) Evidência do envolvimento de 3 ou mais órgãos, sistemas e/ou tecidos ^a	
2) Desenvolvimento de manifestações simultaneamente ou em menos de 1 semana	
3) Confirmação por histopatologia de oclusão de pequenos vasos em pelo menos 1 órgão ou tecido ^b	
4) Confirmação laboratorial da presença de anticorpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico e/ou anticorpos anticardiolipina) ^c	
SAAF Catastrófico definitivo	Todos os quatro critérios
SAAF Catastrófico provável	Critérios 2), 3), e 4) e envolvimento de apenas 2 órgãos, sistemas e/ou tecidos Critérios 1), 2) e 3) e sem confirmação laboratorial de anticorpos antifosfolipídicos com doze semanas de intervalo, devido a morte de um doente que nunca tinha sido testado antes de surgir o SAAF Catastrófico

Critérios 1), 2) e 4)

Critérios 1), 3) e 4) e desenvolvimento de um terceiro evento em mais de uma semana, mas menos de um mês, apesar de terapêutica anticoagulante

Modificado da referência 5

^a Requer, habitualmente, evidência clínica da oclusão de vasos, confirmada por técnicas de imagem quando apropriado. O envolvimento renal é definido por um aumento de 50% da creatinina sérica, hipertensão sistémica grave (> 180/100 mmHg) e/ou proteinúria (500 mg/24h).

^b Para confirmação histopatológica, é necessária a presença de evidência de trombose significativa, apesar de, ocasionalmente, poder coexistir vasculite

^c Se o doente não tem diagnóstico prévio de SAAF, a confirmação laboratorial requer que a presença de anticorpos antifosfolipídicos seja detectada em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos 12 semanas (não necessariamente na fase de doença activa), de acordo com os critérios preliminares propostos para a classificação de SAAF definitivo.^[25]

O diagnóstico de SAAF Catastrófico Definitivo é considerado na presença de todos os critérios de classificação. O diagnóstico de SAAF Catastrófico Provável é considerado se apenas dois critérios forem válidos, se a confirmação da oclusão de pequenos vasos por histopatologia não for possível, se o envolvimento do terceiro órgão ocorrer em mais de uma semana, mas menos de um mês, apesar da anticoagulação, ou se o doente, que nunca tinha sido testado antes de desenvolver SAAF Catastrófico, tem anticorpos antifosfolipídicos positivos no início da doença, que não podem ser confirmados doze semanas depois, por morte antecipada. O objectivo de definir um diagnóstico provável de SAAF Catastrófica é manter os médicos alerta para a natureza rapidamente progressiva desta patologia, promovendo um diagnóstico precoce e um tratamento agressivo.

Estes critérios são maioritariamente empíricos e foram aceites para propósitos de classificação, não para serem utilizados como critérios estritos de diagnóstico num dado doente.^[5]

Porém, e apesar de os critérios estarem bem definidos, por vezes surgem doentes com títulos positivos dos anticorpos antifosfolipídicos e eventos trombóticos em múltiplos órgãos e/ou microangiopatias trombóticas que não preenchem os critérios. Como tal um diagnóstico prévio de SAAF clássica e/ou títulos persistentemente positivos de anticorpos antifosfolipídicos com significância clínica são de grande importância no diagnóstico da variante catastrófica.^[24]

Por vezes, os anticorpos antifosfolipídicos podem desaparecer temporariamente durante a ocorrência dos fenómenos trombóticos, provavelmente por consumo, o que torna difícil o diagnóstico de SAAF Catastrófica durante a fase crítica da doença.^[19] Por outro lado, podem estar elevados na presença de infecções, que promovem por si a

formação de anticorpos antifosfolipídicos, e por isso é necessário averiguar a existência de uma história prévia de algum tipo de evento trombótico (por exemplo, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, ou abortos recorrentes) ou se existe algum diagnóstico de patologia autoimune, nomeadamente LES, de forma a confirmar a presença de SAAF Catastrófica.^[6] Como tal, confirma-se a necessidade de documentar anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos (em duas medições com pelo menos 12 semanas de intervalo) para um diagnóstico mais fiável.^[25]

Para além disso, no que diz respeito às titulações dos anticorpos, títulos positivos de anticoagulante lúpico são melhores preditores de eventos trombóticos, motivados por estes anticorpos.^[26] Sempre que possível, o teste do anticoagulante lúpico deve ser realizado quando o doente não estiver submetido a anticoagulação (podem ocorrer falsos-negativos ou falsos positivos induzidos por esta terapêutica). É também importante realçar que os testes ELISA dos anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I aumentam a especificidade para eventos clínicos relacionados com anticorpos antifosfolipídicos quanto maiores forem os títulos.^[24]

O isótopo IgG é tipicamente mais associado a eventos clínicos em comparação com o isótopo IgM. É de referir, no entanto, que, apesar de não fazerem parte dos Critérios de Classificação de SAAF Catastrófica, a IgA do anticorpo anticardiolipina e IgA anti-β2 glicoproteína I tem sido descrita com titulações isoladamente positivas em eventos clínicos relacionados com anticorpos antifosfolipídicos e sem outros factores de risco pro-trombóticos.^{[27][28]}

As manifestações clínico-laboratoriais associadas aos anticorpos antifosfolipídicos representam um espectro:

1. Títulos positivos dos anticorpos, sem eventos clínicos;
2. Títulos positivos dos anticorpos com manifestações não englobadas pelos critérios (por exemplo trombocitopenia, anemia hemolítica, doença valvular cardíaca, nefropatia por anticorpos antifosfolipídicos);
3. SAAF caracterizado por trombose arterial/venosa e/ou afecção da gravidez;
4. SAAF Catastrófica.^[24]

Compreende-se assim a necessidade de se ter atenção à progressão da doença e de manter um elevado grau de suspeição quando são identificados AAF positivos. A hiperferritinémia é um biomarcador emergente que poderá ajudar a distinguir SAAF

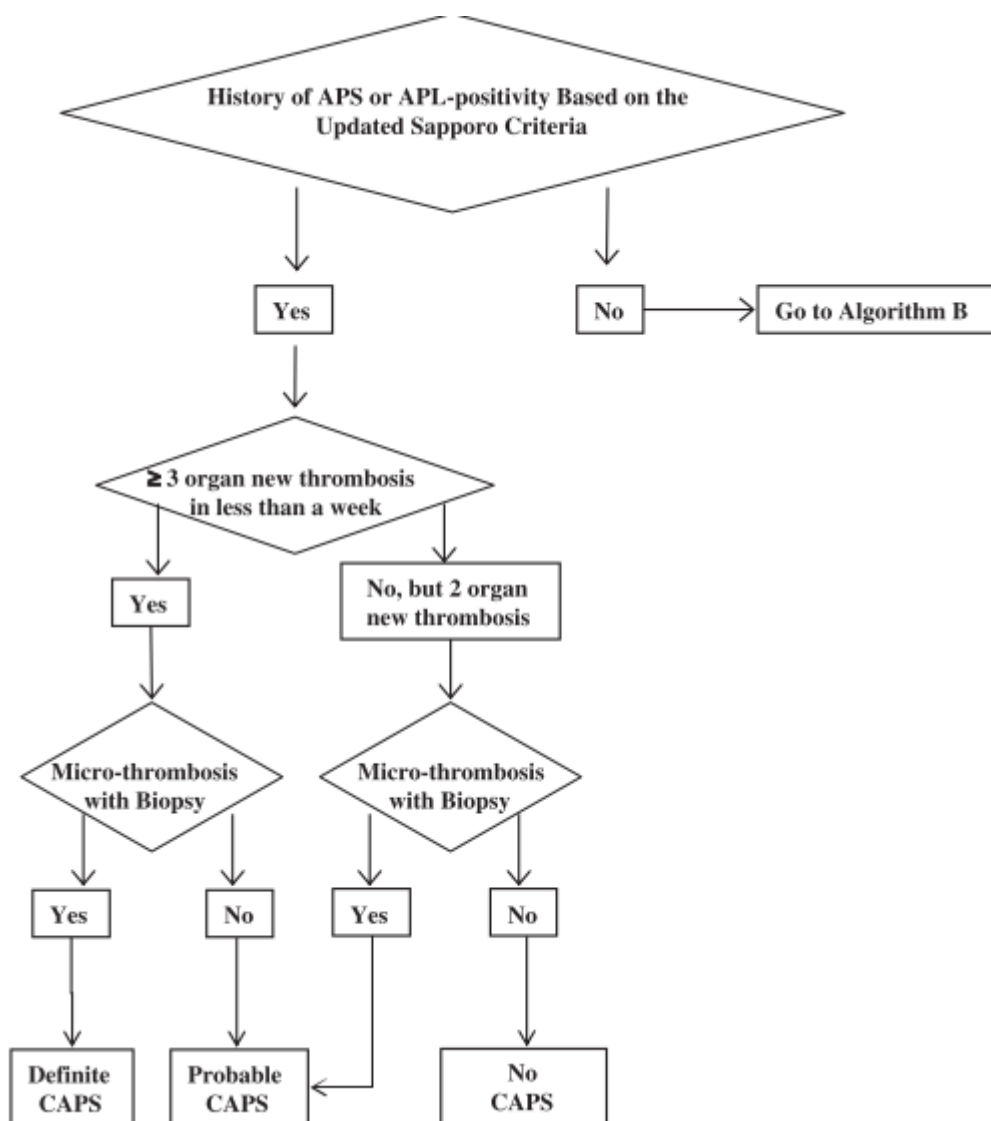
clássica de SAAF Catastrófica, contudo não está claro que a ferritina elevada possa diferenciar a SAAF Catastrófica de outras causas de doença crítica.^[14]

A SAAF Catastrófica faz diagnóstico diferencial com outras formas de microangiopatia trombótica, nomeadamente Coagulação Intravascular Disseminada (CID), Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), Síndrome Hemolítica Urémica (SHU) e Trombocitopénia induzida pela heparina. Adicionalmente, o diagnóstico diferencial de SAAF Castastrófica deve incluir endocardite marantica complicada com múltiplos eventos embólicos, crioglobulinémia trombótica, êmbolos múltiplos de colesterol e Síndrome de HELLP (hemólise, baixas enzimas hepáticas e baixas plaquetas).^[19]

É possível fazer a distinção entre SAAF Catastrófica e PTT e SHU por estas últimas apresentarem, geralmente, uma trombocitopénia e esquizocitose marcadas, enquanto na SAAF Catastrófica essas características podem ser leves ou estar ausentes. Para além disso, o tempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) é habitualmente normal na PTT e na SHU, podendo estar aumentado na SAAF Catastrófica, principalmente na presença de anticoagulante lúpico positivo.^[4] Os anticorpos antifosfolipídicos raramente estão presentes na PTT idiopática, e quando estão, são concentrações mais baixas que na SAAF Catastrófica.^[14] Outro aspecto diferenciador é a ocorrência, na maioria dos doentes com SHU, de infecção por uma bactéria toxicogénica, como a *E. coli* produtora de verotoxina, que precede o início da doença.^[4] Por fim, o aspecto clínico que alguns especialistas utilizam para identificar qual a patologia é o envolvimento pulmonar que favorece o diagnóstico de SAAF Catastrófica em detrimento de PTT.^[14]

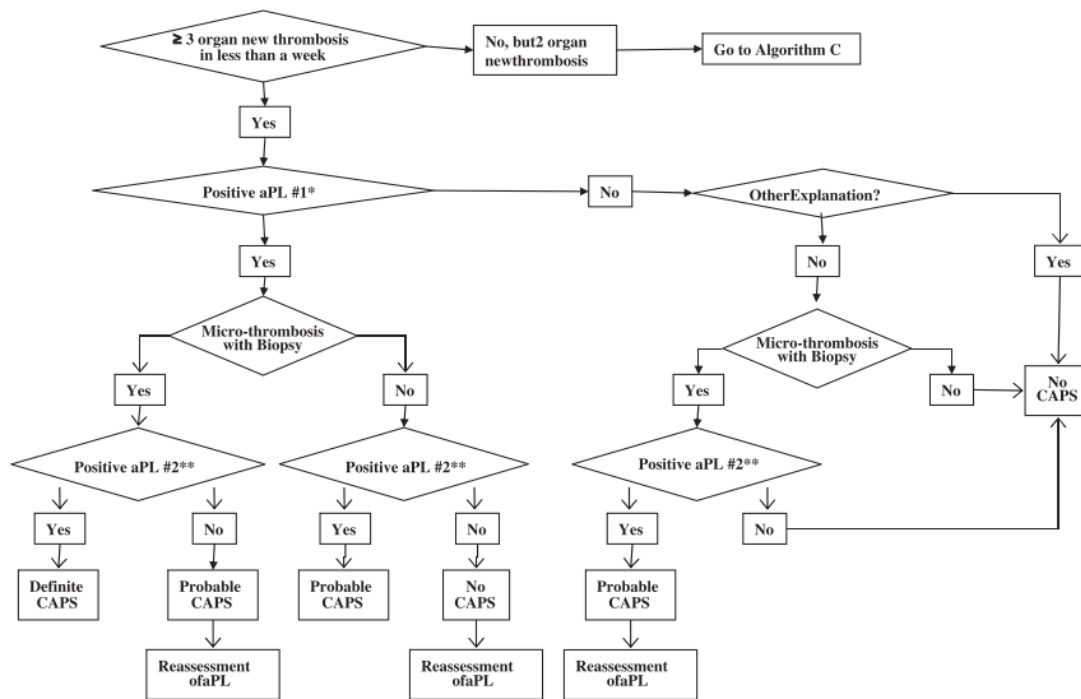
A microangiopatia trombótica aguda, isto é, isquémia dos pequenos vasos, tem uma variada panóplia de diagnóstico diferencial, com características semelhantes, de tal forma que por vezes se torna difícil de destringir. Por vezes, ainda, estas várias condições podem apresentar-se em sobreposição clínica, requerendo uma abordagem adaptativa e multidisciplinar no tratamentos destes doentes.

Tendo em conta as dificuldades enunciadas no preenchimento dos critérios de diagnóstico de SAAF Catastrófica, o espectro da doença e o diagnóstico diferencial complicado de determinar, foram propostos os seguintes algoritmos para aumentar a suspeição clínica e a probabilidade diagnóstica desta patologia.



Algoritmo A. Diagnóstico de Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos Catastrófica em doentes com história de SAAF ou títulos dos anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos. ^[29]

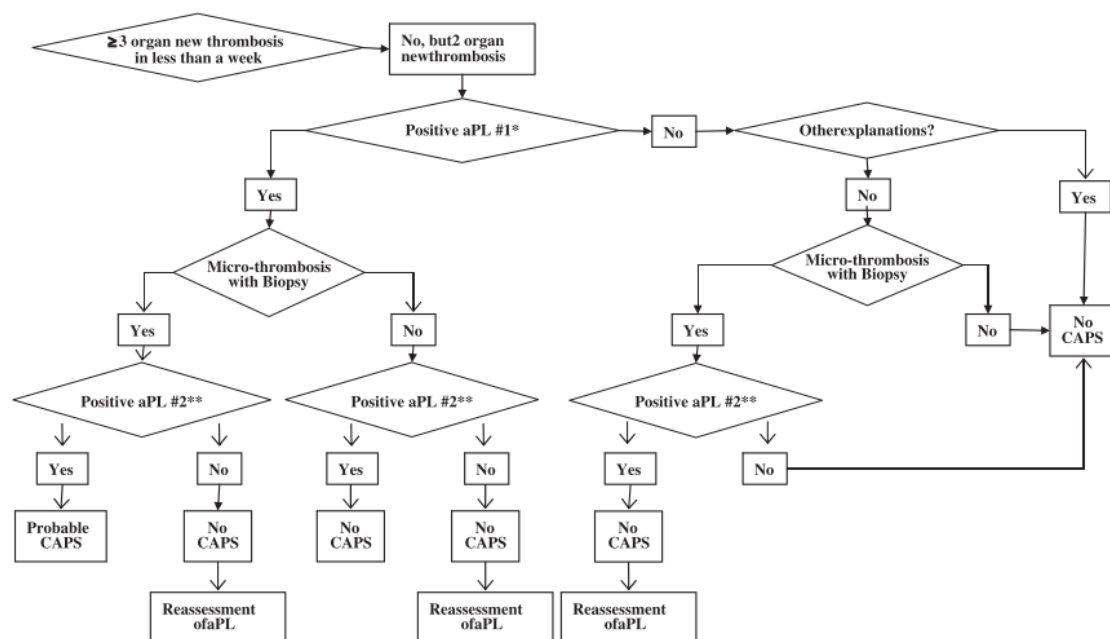
As recomendações para a definição de anticorpos antifosfolipídicos positivos são: o teste do anticoagulante lúpico de acordo com as guidelines da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase;^[30] IgG/IgM do anticorpo anticardiolipina ≥ 40 U, e/ou IgG/IgM do anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I ≥ 40 U. Será necessário mais investigação se: a) o teste do anticoagulante lúpico for pesquisado em doentes anticoagulados; b) os títulos de IgG/IgM dos anticorpos anticardiolipina e anti- $\beta 2$ -glicoproteína I estiverem na faixa entre 20-39 U; e/ou o anticorpo anticardiolipina ou o anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I for o único anticorpo antifosfolipídico positivo no teste ELISA. ^[29]



Algoritmo B. Diagnóstico de Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos Catastrófica em doentes sem história de SAAF ou títulos dos anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos. ^[29]

*As recomendações para a definição de anticorpos antifosfolipídicos positivos são: o teste do anticoagulante lúpico de acordo com as guidelines da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase; ^[30] IgG/IgM do anticorpo anticardiolipina ≥ 40 U, e/ou IgG/IgM do anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I ≥ 40 U. Será necessário mais investigação se: a) o teste do anticoagulante lúpico for pesquisado em doentes anticoagulados; b) os títulos de IgG/IgM dos anticorpos anticardiolipina e anti- $\beta 2$ -glicoproteína I estiverem na faixa entre 20-39 U; e/ou o anticorpo anticardiolipina ou o anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I for o único anticorpo antifosfolipídico positivo no teste ELISA. ^[29]

** A confirmação laboratorial da positividade dos anticorpos antifosfolipídicos requiere que a presença dos mesmos seja detectada em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos 12 semanas (não necessariamente na fase de doença activa), de acordo com os critérios preliminares propostos para a classificação de SAAF definitivo. ^[25]



Algoritmo C. Diagnóstico de Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos Catastrófica em doentes sem história de SAAF ou títulos dos anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos (continuação).^[29]

*As recomendações para a definição de anticorpos antifosfolipídicos positivos são: o teste do anticoagulante lúpico de acordo com as guidelines da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase;^[30] IgG/IgM do anticorpo anticardiolipina ≥ 40 U, e/ou IgG/IgM do anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I ≥ 40 U. Será necessário mais investigação se: a) o teste do anticoagulante lúpico for pesquisado em doentes anticoagulados; b) os títulos de IgG/IgM dos anticorpos anticardiolipina e anti- $\beta 2$ -glicoproteína I estiverem na faixa entre 20-39 U; e/ou o anticorpo anticardiolipina ou o anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína I for o único anticorpo antifosfolipídico positivo no teste ELISA.^[29]

** A confirmação laboratorial da positividade dos anticorpos antifosfolipídicos requiere que a presença dos mesmos seja detectada em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos 12 semanas (não necessariamente na fase de doença activa), de acordo com os critérios preliminares propostos para a classificação de SAAF definitivo.^[25]

Na avaliação diagnóstica de SAAF Catastrófica é importante considerar que quase metade (46%) dos doentes desenvolve esta patologia *de novo*, sem qualquer história prévia de ocorrência de eventos trombóticos.^{[2][4][5][6]} Como tal, o primeiro passo para o diagnóstico é obter uma história clínica precisa e detalhada. Um diagnóstico prévio de SAAF ou anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos e com relevância clínica, sem história de eventos trombóticos relacionados é de grande importância para o diagnóstico – **Algoritmo A.**^[29] De realçar ainda que num doente com história de outra doença auto-imune, particularmente LES, a suspeição clínica de SAAF Catastrófica deve ser maior.^[29]

Os médicos devem recorrer aos **Algoritmos B e C** em doentes com eventos trombóticos em múltiplos órgãos, mas sem evidência de história prévia de SAAF ou de anticorpos antifosfolipídicos persistentemente positivos, com significância clínica.

Embora a confirmação histopatológica de oclusão de pequenos vasos seja um dos requisitos para o diagnóstico de SAAF Catastrófica definitiva, a biópsia é um

exame que nem sempre é adequado ou está disponível durante a fase aguda da doença. De facto, a ausência de confirmação por biópsia é a principal razão para os doentes serem classificados com diagnóstico provável, e não definitivo. Como tal, os algoritmos diagnósticos devem ser reavaliados quando o resultado da biópsia ou novas informações histopatológicas (por exemplo, autópsia) estiverem disponíveis.^[29]

Um dos maiores desafios no diagnóstico de SAAF Catastrófica é quando num doente com trombose multiorgânica, é identificado um anticorpo antifosfolipídicos positivo pela primeira vez e estão presentes também factores de risco trombótico não relacionados com os anticorpos antifosfolipídicos (por exemplo, período pós-operatório, características clínicas de outras microangiopatias trombóticas, processo infeccioso, com ou sem sépsis, CID, trombocitopenia induzida pela heparina). Desta forma, o diagnóstico de SAAF Catastrófica requiere uma avaliação cuidadosa e atenta em doentes que podem apresentar outras explicações para os eventos trombóticos multiorgânicos.^[29]

Tratamento

A SAAF Catastrófica deve ser considerada uma condição de risco de vida quando está envolvido um órgão vital e se desenvolve falência orgânica. Perante o risco, é essencial começar o tratamento assim que se suspeita de SAAF Catastrófico.^[5] A abordagem terapêutica desta síndrome pode, no entanto, ser complicada pela presença concomitante de factores de risco hemorrágico (por exemplo, trombocitopenia, CID) ou pela necessidade de intervenção cirúrgica.^{[20][31]}

A abordagem desta doença deve assentar em três pilares principais: tratamento de quaisquer factores precipitantes, prevenção e tratamento de eventos trombóticos em curso e supressão da excessiva “tempestade de citocinas”. A vigilância acentuada de doentes com diagnóstico de SAAF que são sujeitos a cirurgia ou procedimentos invasivos é igualmente um elemento central na abordagem a esta patologia.^{[5][32]}

A incerteza relativamente ao tratamento ideal de SAAF Catastrófico prende-se com a falta de estudos prospectivos cegos e aleatorizados, que não são possíveis de realizar devido à baixa incidência e imprevisibilidade desta patologia.

Terapêuticas como a anticoagulação (habitualmente heparina endovenosa, seguida de anticoagulantes orais), os corticosteróides, a plasmaferese, a

imunossupressão, as imunoglobulinas endovenosas e os agentes anti-agregantes plaquetários, utilizadas em várias combinações, tem resultados positivos no tratamento do doente. Se o SAAF Catastrófico estiver associado a uma agudização de LES, pode associar-se ciclofosfamida.^[5] O tratamento com anticoagulantes foi associado a uma menor taxa de mortalidade da doença (taxa de mortalidade de 36,9% a fazer anticoagulação *versus* 77,8% sem anticoagulação; $P<0.0001$).^[18]

O tratamento pode dividir-se em três grandes categorias: 1) Terapêutica profiláctica, 2) Terapêutica específica e 3) Terapêutica não específica.

TERAPÊUTICA PROFILÁCTICA

O facto de não saber a razão pela qual alguns doentes com SAAF desenvolvem episódios trombóticos recorrentes e outros desenvolverem falência multiorgânica, leva a que sejam tomadas algumas medidas profilácticas de segurança nas seguintes situações:

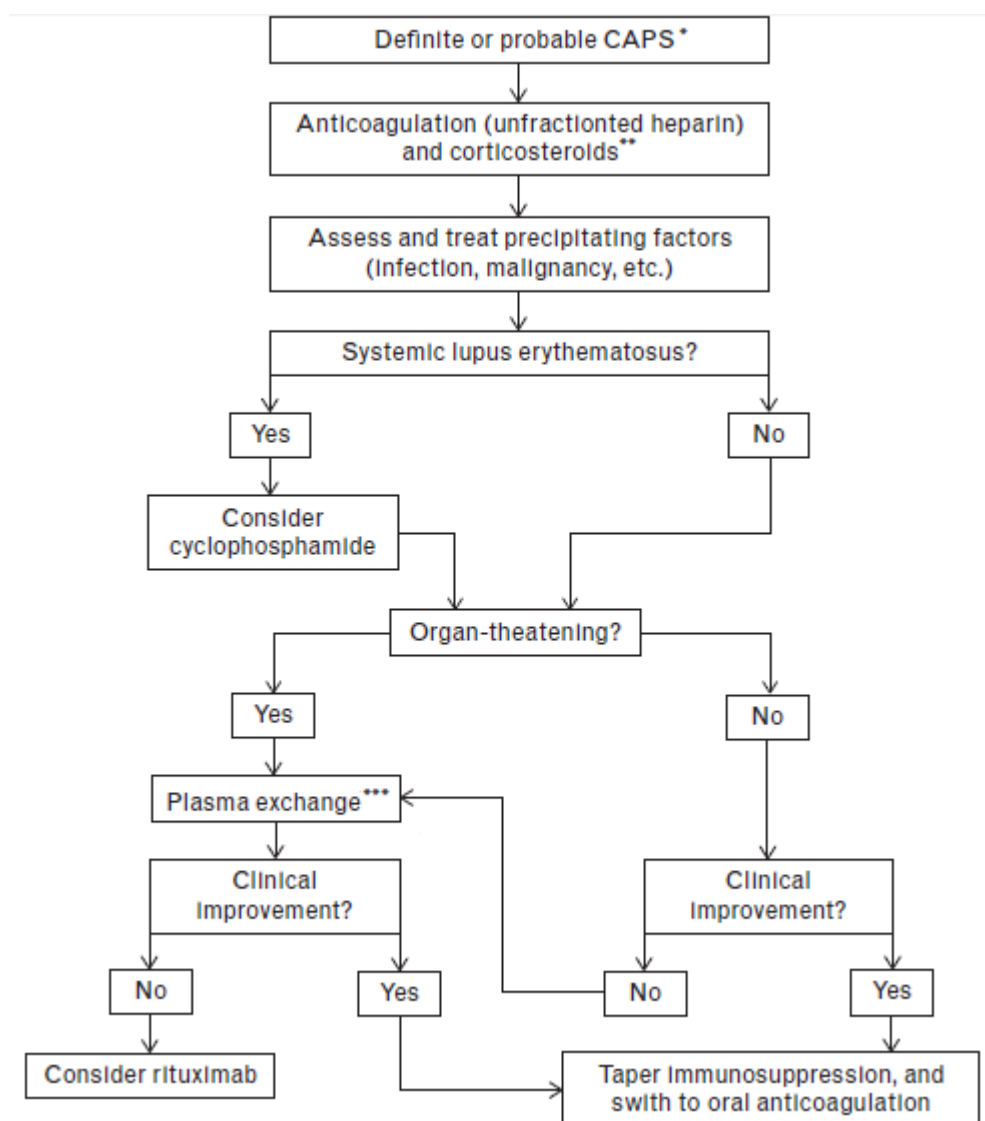
→ Qualquer infecção, por mais trivial que seja, deve ser activamente tratada com os antibióticos apropriados;

→ Doentes com SAAF que vão ser submetidos a procedimentos cirúrgicos, por menores que sejam, devem receber anticoagulação parentérica durante o procedimento, em vez de continuar com anticoagulação oral (por exemplo, varfarina);

→ No puerpério deve fazer-se um mínimo de 6 semanas de anticoagulação parentérica (por exemplo, com heparina subcutânea);

→ Crises de agudização de LES, apesar de serem causas raras de SAAF Catastrófica, devem igualmente ser tratados com anticoagulação parentérica.

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA



Algoritmo D. Algoritmo de tratamento da SAAF Catastrófica.^[14]

* Excluir a possibilidade diagnóstica de outras síndromes microangiopáticas (principalmente PTT e Trombose/Trombocitopenia Induzida pela Heparina)

** Corticosteróides endovenosos em doses moderadas a altas

*** Associado à administração de plasma fresco congelado e especialmente indicado na presença de esquizócitos. Considerar imunoglobulinas endovenosas em associação ou se a plasmaferese não puder ser realizada.

A primeira linha de tratamento, de acordo com o algoritmo de tratamento (**Algoritmo D**), é anticoagulação com heparina não fraccionada endovenosa, habitualmente durante 7 a 10 dias, seguida de anticoagulantes orais com o objectivo de atingir um INR alvo de 3. Não existe evidência que favoreça a utilização de heparina não fraccionada em detrimento da heparina de baixo peso molecular ou varfarina, porém os doentes em estado mais crítico devem, provavelmente, receber heparina não fraccionada pela possibilidade de reverter rapidamente o seu efeito.^[14] Os doentes anticoagulados têm uma menor taxa de mortalidade, quando comparados com aqueles que não fizeram anticoagulação (36.9% vs 77.8%, respectivamente; $P < 0.0001$) de

acordo com a análise do Registo de SAAF Catastrófica.^[17] O efeito benéfico da heparina, provavelmente, deve-se não só à inibição da formação de trombina, mas também à sua acção inibidora da activação do complemento.^[6] O dabigatrano, inibidor oral directo da trombina, tem uma acção preventiva da formação de trombos através da inibição directa e competitiva da trombina (a trombina promove a conversão do fibrinogénio em fibrina e a consequente formação de coágulo). Este fármaco tem, actualmente, uma indicação bem estabelecida para o tratamento de TVP e TEP em doentes que estiveram submetidos a anticoagulação parentérica durante 5 a 10 dias e na redução do risco de recorrência destes eventos em doentes já tratados. Como tal, o dabigatrano pode ser ponderado como uma nova linha de anticoagulação para o tratamento de TVP em doentes com SAAF Catastrófica.^[33]

Os corticosteróides estão incluídos na primeira linha de tratamento, a par dos agentes anticoagulantes, com o objectivo de 1) limitar a libertação massiva de citocinas que se verifica na SAAF Catastrófica e 2) tratar uma possível vasculite disseminada que pode mimetizar uma SAAF Catastrófica em doentes com LES.^[17] Assim, devem ser administrados por pelo menos 3 dias (1000 mg/dia de metilprednisolona) e podem requerer prolongamento do tempo de administração, dependendo da resposta do doente.^[6] É, no entanto, de referir que os corticosteróides isolados não melhoram o prognóstico do doente, segundo análise do Registo de SAAF Catastrófica.^[17]

Quando não existe resposta clínica à primeira linha de tratamento ou se está na presença de uma situação de risco de vida para o doente, é necessário introduzir terapêuticas de segunda linha.^[18]

A segunda linha de tratamento tem por objectivo reduzir as titulações de anticorpos antifosfolipídicos. Aqui inclui-se a plasmaferese, com remoção de 2 a 3 litros de plasma pelo menos durante 3 a 5 dias. Este procedimento faz a remoção dos anticorpos antifosfolipídicos (provavelmente de forma transitória), de mediadores pro-inflamatórios, como a ferritina sérica, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18, e de produtos de activação do complemento. Na maioria dos doentes com SAAF Catastrófico que foram submetidos a plasmaferese, administrou-se plasma fresco congelado, que contém anticoagulantes naturais e factores de coagulação, como fluido de substituição. A plasmaferese está especialmente indicada se o doente manifestar características de anemia hemolítica microangiopática (por exemplo, esquizócitos no esfregaço de sangue periférico). A utilização de plasmaferese aumenta a probabilidade de sobrevivência dos

doentes^[19] e apenas 4,75% dos doentes submetidos a esta terapia manifestaram efeitos adversos, na sua maioria reversíveis.^{[34][32]} Uma forma alternativa para diminuir o risco de reacções alérgicas ou associadas à transfusão é a utilização da solução de 5% albumina sérica. Esta estratégia é comprovadamente eficaz e segura quando aplicada a situações como PTT e alguns casos de SAAF Catastrófica, sendo necessária mais investigação sobre a sua utilização nesta síndrome.^[32]

As imunoglobulinas endovenosas estão também incluídas na segunda linha do tratamento da SAAF Catastrófica, habitualmente numa dose de 0,4 g/kg/dia, durante 4 a 5 dias.^[6] As imunoglobulinas são especialmente úteis em doentes com trombocitopénia grave e podem ser responsáveis por diminuir a síntese dos anticorpos e aumentar o catabolismo de imunoglobulinas circulantes.^[35] As imunoglobulinas são habitualmente bem toleradas, porém existem alguns registos, de eventos tromboembólicos como efeito adverso, assim como algumas associações a lesão renal aguda, pelo que devem ser utilizados considerando sempre este potencial risco para o doente. Não existe evidência de que as imunoglobulinas isoladamente aumentem a taxa de sobrevivência, porém a conjugação com plasmaferese pode ser mais eficaz e é recomendada nos casos mais graves. Os eventos trombóticos, como efeito adverso das imunoglobulinas, não é algo que deva ser negligenciado. Os registos indicam que tem maior probabilidade de ocorrer quando elevadas doses de imunoglobulinas endovenosas são administradas num curto espaço de tempo, principalmente em doentes com idade avançada com comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensão ou hipercolesterolemia.^[35] Como tal, em situações que seja necessário interromper a anticoagulação (por exemplo, por hemorragia), deve ter-se atenção à utilização de imunoglobulinas. Evitar produtos com elevada osmolalidade, de forma a reduzir a taxa de infusão para evitar uma grande distribuição da carga osmolar e hidratação são estratégias que podem reduzir o risco trombótico.^[35]

Quando se utiliza simultaneamente plasmaferese e imunoglobulinas, a administração destas últimas ocorre no último dia de plasmaferese, de forma a prevenir a sua remoção do sangue do doente.

A melhor taxa de recuperação observada ocorreu com a administração concomitante de anticoagulantes, corticosteróides e plasmaferese (77,8% a realizar estas medidas terapêuticas *versus* 55,4% que não realizaram; $P=0.083$), seguida da administração de anticoagulantes, corticosteróides, plasmaferese e/ou imunoglobulinas (com uma taxa de 69% para os que aplicaram estas medidas *versus* 54,4% que não aplicaram; $P=0,089$).^[18]

Considera-se SAAF Catastrófica refractária quando a síndrome não cede à terapêutica de primeira linha ou os doentes sofrerem episódios recorrentes de SAAF Catastrófica.^[36] Como tal, se o doente apresentar deterioração do estado clínico ou ocorrerem eventos agudos recidivantes, deve ser considerada a aplicação de terapêuticas de terceira linha, apesar da experiência na utilização destes fármacos no tratamento de SAAF Catastrófica ser limitada e/ou os seus efeitos no prognóstico desconhecidos.^[18]

A terceira linha de tratamento é composta por fármacos, pouco estudados nesta patologia, que podem, no entanto, contribuir para a recuperação do doente com SAAF Catastrófica. A ciclofosfamida tem-se mostrado benéfica quando administrada em doentes com SAAF Catastrófica associada a LES, reduzindo consideravelmente a taxa de mortalidade destes doentes, porém quando administrada na SAAF Catastrófica primária pode ter um efeito deletério na recuperação e sobrevivência dos doentes.^{[14][37]} Assim, deve ser considerada a sua aplicação nesses doentes, em doses ajustadas à função renal, principalmente se se apresentarem com um LES em fase activa. Para além disso, a ciclofosfamida pode ter algum interesse se administrada durante um curto período de tempo, como forma de prevenção de uma nova elevação dos títulos de anticorpos antifosfolipídicos após a plasmaferese ou a infusão de imunoglobulinas.^[2]

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, também utilizado como terceira linha de tratamento (isolado ou em associação com ciclofosfamida), que foi bem sucedido nalguns doentes com trombocitopenia ou anemia hemolítica auto-imune e ainda nas manifestações refractárias de doentes com LES, com uma taxa de recuperação de 75%.^{[11][38]} O rituximab, ao reduzir o número de células B, pode contribuir para a diminuição da produção e concentração das citocinas pró-inflamatórias deletérias, envolvidas na patogénese da SAAF Catastrófica, moderando a resposta inflamatória. Alguns estudos revelaram ainda que após a administração de rituximab nesta síndrome, os doentes negativavam os AAF.^{[36][39]} Não é, no entanto, possível avaliar com segurança os efeitos antitrombóticos do rituximab, dado que os doentes com SAAF Catastrófica a quem é administrado este fármaco fazem igualmente anticoagulação e múltiplos agentes imunossupressores.^[6]

O ecalizumab é um anticorpo monoclonal anti-CD5a, inibidor da activação do complemento, que está aprovado para o tratamento de Síndrome Hemolítica Urémica atípica e da Hemoglobinúria Paroxística Nocturna. Como a activação do complemento tem um papel relevante na patogénese da SAAF Catastrófica, este fármaco tem sido considerado como terapêutica de último recurso na persistência de doença refractária,

que coloca o doente em risco de vida e/ou de falência orgânica, apesar da terapia tripla com anticoagulantes, corticosteróides, e plasmaferese e/ou imunoglobulinas endovenosas.^[14] O ecalizumab tem mostrado resultados encorajadores na reversão da trombocitopenia e na prevenção de novos episódios clínicos agudos de trombose.^[40] É, no entanto, importante realçar, que a utilização deste fármaco se baseia quase exclusivamente em estudos com modelos animais, e que os casos clínicos da literatura provavelmente sofrem viés.^[14]

Estes anticorpos monoclonais têm mostrado resultados de sucesso na evicção da recorrência de SAAF Catastrófica, quando administrados, profilacticamente, em situações de transplante de órgão, nomeadamente, transplante renal.^{[14][40][41]}

A prostaciclina, um potente inibidor da agregação plaquetária e vasodilatador, tem um efeito benéfico em processos de coagulação em curso e deve ser administrada em doses de 5 ng/kg/min, durante 7 dias.

O defibrotido, um agonista do receptor de adenosina com afinidade para os receptores A1 e A2 e função antitrombótica secundária, actua como um potente inibidor da endotelina I, da agregação plaquetária induzida pela trombina e da síntese de tromboxano, para além de estimular a libertação de prostaciclina. Tem sido utilizado como um modulador das células vasculares que actua na lesão vascular restituindo múltiplas funções das células endoteliais em doentes com resistência protrombótica refractária à terapêutica combinada, revelando eficácia na remissão da SAAF Catastrófica.^{[8][36][42][43]}

Agentes fibrinolíticos, como estreptoquinase, uroquinase e activadores do plasminogénio tecidual, têm um efeito positivo no tratamento de doentes com SAAF Catastrófica refractária, contudo podem complicar com eventos hemorrágicos. A sua utilização é justificável em casos difíceis de situações de risco de vida iminente por coagulação descontrolada.^[6] No entanto, a utilização limitada destes fármacos não permite uma recomendação informada.^[17]

TERAPÊUTICA NÃO ESPECÍFICA

A maior parte dos doentes com SAAF Catastrófica apresentam-se na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por falência multiorgânica. No caso do doente se apresentar com falência renal, tem indicação para fazer hemodiálise. Por outro lado, se o doente manifestar falência respiratória, nomeadamente se apresentar Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS), tem frequentemente indicação para fazer ventilação

mecânica. Caso o doente entre em choque distributivo (“circulatory failure”) têm que ser administrados fármacos inotrópicos e se o doente manifestar hipotensão, causada por depressão do miocárdio, microangiopatia dos pequenos vasos cardíacos ou enfarte hemorrágico das glândulas supra-renais, é necessário administrar esteróides parentéricos, assim como agentes inotrópicos.^[6]

Nas UCIs é importante que os médicos tenham noção da dificuldade do tratamento de SAAF Catastrófica. As técnicas que envolvem instrumentação intravascular, principalmente a nível das artérias, não estão indicadas, uma vez que podem aumentar o risco de formação de novos coágulos.^[6]

Há ainda muita discussão se a terapêutica anticoagulante deve ser continuada de forma vitalícia nos doentes com SAAF, ou se em alguma fase deve ser suspensa, especialmente devido à alta incidência de complicações hemorrágicas com tempos de coagulação prolongados. A associação da suspensão de anticoagulação com o precipitar de SAAF Catastrófica (que tem uma elevada taxa de mortalidade *per si*) é de quase 10%, o que apoia a hipótese dos doentes com SAAF fazerem anticoagulação vitalícia. A anticoagulação a longo prazo com varfarina é o esquema recomendado para prevenir eventos vasculares recorrentes. A taxa de recidiva em doentes que não recebem tratamento é de cerca de 44-55%, depois do primeiro evento vascular, e ronda os 0% nos doentes que são tratados agressivamente com varfarina. Estudos a longo prazo demonstram que cerca de um quarto dos doentes com SAAF Catastrófico desenvolvem um evento trombótico recorrente, independentemente da anticoagulação.^[44]

A profilaxia da SAAF Catastrófica deve incluir a monitorização e controlo dos factores precipitantes nos doentes com SAAF clássica, principalmente infecções, procedimentos invasivos, neoplasias e controlo da terapêutica anticoagulante.

A utilização imediata e intensiva de antibioterapia, no caso de suspeição de infecção, pode ser justificada tendo em conta o número crescente de doentes nos quais estados infecciosos parecem desencadear SAAF Catastrófica.^[17]

Prognóstico

A taxa de mortalidade da SAAF Catastrófica diminui de 53%, em doentes diagnosticados antes do ano 2000, para 33,3%, em doentes com diagnóstico entre 2001 e 2005. Esta redução está relacionada com a administração mais frequente da

combinação de anticoagulantes, glicocorticoides e plasmaferese e/ou imunoglobulinas.^[18]

A presença de LES está relacionada com uma maior taxa de mortalidade nos doentes com SAAF Catastrófica, principalmente se houver envolvimento da glândula supra-renal.^{[14][18]} No entanto, existem outros factores que podem influenciar o prognóstico, nomeadamente a idade superior a 36 anos, envolvimento renal e pulmonar e os títulos dos anticorpos antinucleares positivos.^[45]

A principal causa isolada de morte na SAAF Catastrófica está relacionada com o envolvimento cerebral, principalmente através de AVCs (27,1%), porém a conjugação de patologias cardíacas e pulmonares é o principal motivo de morte nestes doentes (29,6%).^[18] A afecção cardíaca isolada, nomeadamente por microtrombos miocárdicos que provocam insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio e paragem cardíaca, é também uma importante causa de morte.^[18]

Estudos da evolução a longo prazo revelam que 66% dos doentes que sobrevivem a um evento inicial de SAAF Catastrófica permanecem assintomáticos com anticoagulação, porém 26% apresentam manifestações de SAAF clássica, numa fase não muito distante do episódio agudo, e a taxa de mortalidade associada a estes doentes é cerca de 25%.^{[6][44]} Dos doentes que desenvolveram novos eventos trombóticos, 40% ocorreram no período peri-operatório, o que enfatiza o facto de os doentes com SAAF apresentarem risco adicional de trombose quando submetidos a procedimentos cirúrgicos. A estase, a lesão da túnica íntima e a hipercoagulabilidade são os três principais factores que contribuem para os eventos tromboembólicos pós-operatórios. Estes estudos demonstraram ainda que a recorrência de SAAF Catastrófica é extremamente rara, próxima de 0%.^[44]

Conclusão

SAAF Catastrófica é uma condição rara, mas potencialmente fatal, que pode ser revertida com início precoce de terapêutica eficaz adequada. Caracteriza-se por ser uma microangiopatia trombótica aguda. Como tal, é de máxima importância distingui-la de outras formas de microangiopatia trombótica, como Síndrome Hemolítica Urémica, Púrpura Trombótica Trombocitopénica, Coagulação Intravascular Disseminada ou Trombocitopénia induzida pela heparina.

O principal desafio enfrentado pelos médicos é precisamente na identificação desta patologia, pela variabilidade da sua apresentação clínica e pela rápida progressão até à falência multiorgânica.

A relevância desta síndrome prende-se não com a sua frequência, mas sim com a sua elevada mortalidade, principalmente quando não é introduzida terapêutica adequada atempadamente.

A incerteza relativamente ao tratamento ideal de SAAF Catastrófico prende-se com a falta de estudos prospectivos cegos e aleatorizados, que não são possíveis de realizar devido à baixa incidência e imprevisibilidade desta patologia.

Em termos de investigação futura sobre esta síndrome, o objectivo será colectar amostras de sangue e plasma de doentes durante um episódio agudo de SAAF Catastrófica, de forma a que possam ser realizados estudos mecanizados, para compreender melhor a fisiopatologia e o papel de cada molécula na sequência de eventos que contribuem para esta condição catastrófica. Para além disso, este tipo de estudos pode revelar novos alvos terapêuticos e a partir daí o melhor tratamento a aplicar uma vez identificada a síndrome.

Agradecimentos

Gostaria de fazer um especial agradecimento à Dr^a Susana Marques pela disponibilidade, orientação e apoio num esforço conjunto que foi a concretização e aperfeiçoamento deste Trabalho Final de Mestrado.

Bibliografia

- [1] R. Asherson and R. Cervera, “The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome,” *J Rheumatol*, vol. 19, pp. 508 – 12, 1992.
- [2] R. Cervera *et al.*, “Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the ‘CAPS Registry,’” *J. Autoimmun.*, vol. 32, no. 3–4, pp. 240–245, 2009.
- [3] R. Cervera *et al.*, “Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic

- manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients,” *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 4, pp. 1019–1027, 2002.
- [4] A. Nayer and L. M. Ortega, “Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review,” *J. Nephropathol.*, vol. 3, no. 1, pp. 9–17, 2014.
 - [5] R. A. et all Asherson, “Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classication criteria and treatment guidelines,” *Lupus*, pp. 530–534, 2003.
 - [6] R. Cervera, “Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome,” *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 12, no. 1, pp. 70–76, 2010.
 - [7] R. Cervera *et al.*, “14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 7, pp. 699–707, 2014.
 - [8] B. Routy, T. Huynh, R. Fraser, and C. Séguin, “Vascular endothelial cell function in catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature,” *Case Rep. Hematol.*, vol. 2013, p. 710365, 2013.
 - [9] P. G. De Groot and R. T. Urbanus, “The significance of autoantibodies against B2 -glycoprotein I,” vol. 120, no. 2, pp. 266–275, 2016.
 - [10] N. Agmon-Levin *et al.*, “Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS),” *Lupus*, vol. 22, pp. 1327–1335, 2013.
 - [11] D. Titeca-beauport, V. Salle, L. Kontar, J. Maizel, G. Choukroun, and C. Report, “Plasma Exchange in the Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome,” pp. 10–13, 2016.
 - [12] I. Rodríguez-Pintó, A. Soriano, G. Espinosa, Y. Shoenfeld, and R. Cervera, “Catastrophic antiphospholipid syndrome: An orchestra with several musicians,” *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 16, no. 9, pp. 585–586, 2014.
 - [13] C. Rosário, G. Zandman-goddard, E. G. Meyron-holtz, D. P. D. Cruz, and Y. Shoenfeld, “The Hyperferritinemic Syndrome : macrophage activation syndrome , Still ’ s disease , septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome,” 2013.
 - [14] N. M. Kazzaz, W. J. Mccune, and J. S. Knight, “Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome,” vol. 28, no. 3, pp. 218–227, 2016.
 - [15] E. Gharavi, E. Cucurull, H. Tang, C. Celli, W. Wilson, and A. Gharavi, “Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral

- and bacterial peptides,” *Lupus*, vol. 8, no. 6, pp. 449 – 455, 1999.
- [16] A. E. Gharavi, S. S. Pierangeli, and E. N. Harris, “New developments in viral peptides and APL induction,” *J Autoimmun*, vol. 15, no. 2, pp. 227–230, 2000.
 - [17] R. a Asherson *et al.*, “Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 80, no. 6, pp. 355–377, 2001.
 - [18] S. Bucciarelli *et al.*, “Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 8, pp. 2568–2576, 2006.
 - [19] R. A. Asherson *et al.*, “Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients,” *Med.*, vol. 77, no. 3, pp. 195–207, 1998.
 - [20] M. L. Rangel *et al.*, “Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations,” *Lupus*, vol. 22, no. 8, pp. 855–64, 2013.
 - [21] C. Gabay and I. Kushner, “Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 6, pp. 448–454, 1999.
 - [22] G. B. Viregge, T. J. Harrington, D. M. Andrews, M. F. Carpintero, D. F. Green, and A. Nayer, “Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with Severe Acute Thrombotic Microangiopathy and Hemorrhagic Complications,” *Case Reports Med.*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013.
 - [23] R. Cervera and R. A. Asherson, “Multiorgan failure due to rapid occlusive vascular disease in antiphospholipid syndrome: The ‘catastrophic’ antiphospholipid syndrome,” *APLAR J. Rheumatol.*, vol. 7, no. 3, pp. 254–262, 2004.
 - [24] E. D. Aguiar CL, “Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease,” *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, vol. 5, no. 6, pp. 305–314, 2013.
 - [25] S. Miyakis *et al.*, “International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS),” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 2, pp. 295–306, 2006.
 - [26] M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, and T. Barbui, “Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature,” *Blood*, vol. 101, no. 5, pp. 1827–1832, 2003.

- [27] M. Samarkos, A. Davies, C. Gordon, and S. Loizou, "Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti- 2-GP1 antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome," *Clin. Rheumatol.*, vol. 25, pp. 199–204, 2006.
- [28] S. Kumar, E. Papalardo, P. Sunkureddi, S. Najam, E. B. González, and S. S. Pierangeli, "Isolated elevation of IgA anti-beta2glycoprotein I antibodies with manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients.," *Lupus*, vol. 18, no. 11, pp. 1011–4, 2009.
- [29] D. Erkan, G. Espinosa, and R. Cervera, "Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms," *Autoimmun. Rev.*, vol. 10, no. 2, pp. 74–79, 2010.
- [30] V. Pengo *et al.*, "Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, no. 10, pp. 1737–1740, 2009.
- [31] T. L. Ortel, D. Erkan, and C. S. Kitchens, "How I treat catastrophic thrombotic syndromes," *Blood*, vol. 126, no. 11, pp. 1285–1293, 2015.
- [32] I. Uthman, A. Shamseddine, and A. Taher, "The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 33, no. 1, pp. 11–17, 2005.
- [33] R. El-Shereef *et al.*, "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome," 2016.
- [34] P. et al. Marson, "Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome : importance of the type of fluid replacement," pp. 201–203, 2008.
- [35] H. Orbach, U. Katz, Y. Sherer, and Y. Shoenfeld, "Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration.," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 29, no. 3, pp. 173–184, 2005.
- [36] G. Espinosa, H. Berman, and R. Cervera, "Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome," *Autoimmun. Rev.*, vol. 10, no. 11, pp. 664–668, 2011.
- [37] U. D. Bayraktar, D. Erkan, S. Bucciarelli, G. Espinosa, and R. Asherson, "The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus.," *J. Rheumatol.*, vol. 34, no. 2, pp. 346–52, 2007.
- [38] G. Sukara, M. Baresic, M. Sentic, L. Brcic, and B. Anic, "Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated with rituximab : case report and a review of the literature," pp. 169–176, 2015.

- [39] H. Berman *et al.*, “Autoimmunity Reviews Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome : Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, no. 11, pp. 1085–1090, 2013.
- [40] A. Kronbichler *et al.*, “Efficacy of Eculizumab in a Patient With Immunoabsorption-Dependent Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Case Report,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, no. 26, p. e143, 2014.
- [41] K. Hadaya *et al.*, “Eculizumab in Acute Recurrence of Thrombotic Microangiopathy After Renal Transplantation,” *Am. J. Transplant.*, pp. 2523–2527, 2011.
- [42] L. H. . Yang, D. A. . Hoppensteadt, O. . Iqbal, and J. . Fareed, “Defibrotide mediated inhibition of serotonin, endothelin-1, thromboxane, and serum induced contraction of canine femoral and pulmonary arterial rings,” vol. 84, no. 3, pp. 167–177, 1996.
- [43] S. Praprotnik, D. Ferluga, A. Vizjak, A. Hvala, T. Avčin, and B. Rozman, “Microthrombotic/microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 36, no. 2–3, pp. 109–125, 2009.
- [44] D. Erkan *et al.*, “Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors,” vol. 62, pp. 530–534, 2003.
- [45] S. Bucciarelli, D. Erkan, G. Espinosa, and R. Cervera, “Catastrophic Antiphospholipid Syndrome : Treatment , Prognosis , and the Risk of Relapse,” pp. 80–84, 2009.